

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-029917

(43)Date of publication of application : 31.01.1992

(51)Int.Cl.

A61K 7/00
A61K 31/70
A61K 47/12
A61K 47/16
A61K 47/18
A61K 47/20
A61K 47/22
A61K 47/24
A61K 47/34

(21)Application number : 02-134631

(71)Applicant : SHISEIDO CO LTD

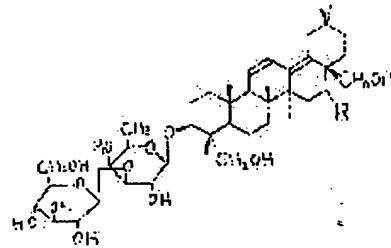
(22)Date of filing : 24.05.1990

(72)Inventor : NISHIYAMA TOSHIO
TAMAOKI SHUYA
IWAMOTO ATARU

(54) EXTERNAL DRUG FOR SKIN

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide an external drug for skin containing saikosaponin b1, etc., and a specific surfactant, exhibiting remarkably improved transcutaneous absorption of saikosaponin b1, etc., having excellent safety and feeling to the skin and effective in preventing the delay of the cure of wound and chapped skin, etc.
CONSTITUTION: The objective agent can be prepared by compounding (A) saikosaponin b1 ($R=\beta\text{-OH}$) and/or saikosaponin b2 ($R=\alpha\text{-OH}$) expressed by formula with (B) surfactants such as (a) one or more kinds of anionic surfactants and one or more kinds of surfactants containing N in the molecule and other than anionic surfactant, (b) one or more kinds of anionic surfactants and one or more kinds of nonionic surfactants containing N in the molecule and (c) one or more kinds of amphoteric surfactants and semi-polar surfactants and one or more kinds of nonionic surfactants containing N in the molecule. The drug is effective in preventing the aging of the skin such as wrinkles caused by aging and the skin damage induced by sunlight.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

BEST AVAILABLE COPY

(12) 公開特許公報 (A)

平4-29917

(5) Int. Cl.⁵A 61 K 7/00
31/70
47/12
47/16
47/18
47/20
47/22
47/24
47/34

識別記号

ADA

府内整理番号

F 9051-4C
9164-4C
7624-4C
7624-4C
7624-4C
7624-4C
7624-4C
7624-4C

(43) 公開 平成4年(1992)1月31日

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全11頁)

(5) 発明の名称 皮膚外用剤

(2) 特願 平2-134631

(2) 出願 平2(1990)5月24日

(2) 発明者 西山 敏夫 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

(2) 発明者 玉置 修哉 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

(2) 発明者 岩本 中 東京都中央区銀座7丁目5番5号 株式会社資生堂

(2) 出願人 株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号

明細書

原子を有する界面活性剤の一種もしくは二種以上とを含有することを特徴とする皮膚外用剤。

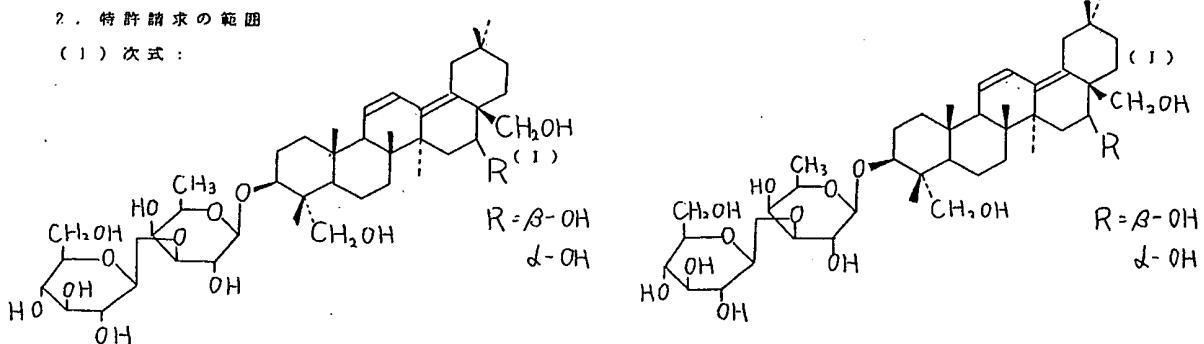
(2) 次式:

1. 発明の名称

皮膚外用剤

2. 特許請求の範囲

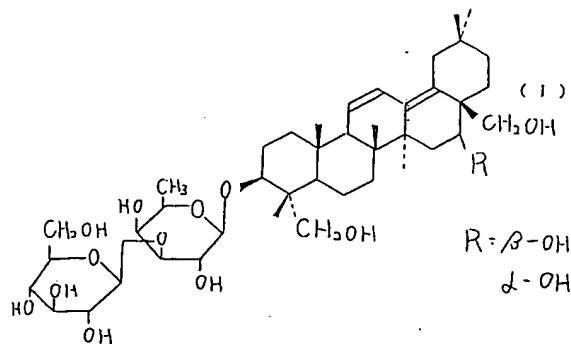
(1) 次式:



で表されるサイコサボニンb₁ (R = β -OH)
および／またはサイコサボニンb₂ (R = α -OH)
とアニオン性界面活性剤の一種または二種以上と、アニオン性界面活性剤以外で分子内に窒素

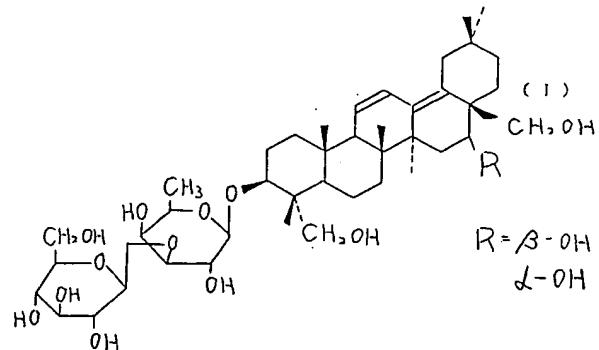
で表されるサイコサボニンb₁ (R = β -OH)
および／またはサイコサボニンb₂ (R = α -OH)
とアニオン性界面活性剤の一種または二種以上と、分子内に窒素原子を有さない非イオン性界面活性剤の一種もしくは二種以上とを含有することを特徴とする皮膚外用剤。

(3) 次式:



で表されるサイコサボニンb₁ (R = β-OH) および／またはサイコサボニンb₂ (R = α-OH) と兩性界面活性剤及び半極性界面活性剤の一種または二種以上と、分子内に窒素原子を有する非イオン性界面活性剤の一種または二種以上とを含有することを特徴とする皮膚外用剤。

(4) 次式:

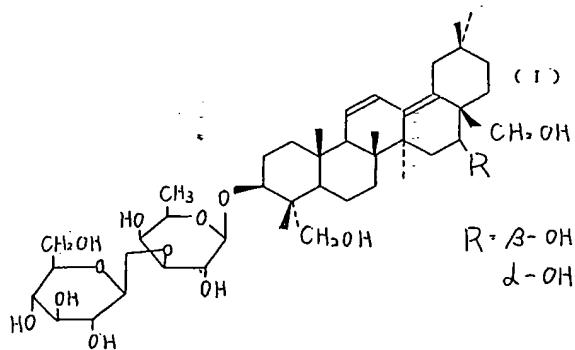


で表されるサイコサボニンb₁ (R = β-OH) および／またはサイコサボニンb₂ (R = α-OH) と分子内に窒素原子を有する、非イオン性界面活性剤、兩性界面活性剤、半極性界面活性剤及びカチオン性界面活性剤からなる群から選ばれる一種または二種以上と、分子内に窒素原子を有さない非イオン性界面活性剤の一種または二種以上とを含有することを特徴とする皮膚外用剤。

- 3 -

- 4 -

(5) 次式:



で表されるサイコサボニンb₁ (R = β-OH) および／またはサイコサボニンb₂ (R = α-OH) とアミンオキシドとを含有することを特徴とする皮膚外用剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は皮膚外用剤に関する。更に詳しくは、サイコサボニンb₁ および／またはサイコサボニ

ンb₂ と、(A) アニオン性界面活性剤の一種または二種以上と、アニオン性界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤の一種もしくは二種以上、(B) アニオン性界面活性剤の一種または二種以上と、分子内に窒素原子を有さない非イオン性界面活性剤の一種もしくは二種以上、(C) 兩性界面活性剤及び半極性界面活性剤の一種または二種以上と、分子内に窒素原子を有する非イオン性界面活性剤の一種または二種以上、(D) 分子内に窒素原子を有する、非イオン性界面活性剤、兩性界面活性剤、半極性界面活性剤及びカチオン性界面活性剤からなる群から選ばれる一種または二種以上と、分子内に窒素原子を有さない非イオン性界面活性剤の一種または二種以上、(E) アミンオキシドとを含有することを特徴とし、創傷治癒の遅延や、肌荒れ、日光照射による光障害や加齢に伴う皮膚のしわ、たるみ、あるいはつやの消失等を防いで、皮膚の老化を防止する効果に優れた皮膚外用剤に関する。

〔従来の技術〕

- 5 -

- 98 -

- 6 -

従来から薬効成分の投与方法としては、経口投与や注射による皮下、筋肉内、静脈内への投与、直腸や口腔内の粘膜への投与等が広く行われ、中でも経口投与が広く行われてきた。しかしながら経口投与の場合には吸収が不十分であったり、効果の持続を図るために一時的に必要以上に高い体内濃度となったり、胃腸障害や食欲不振等の副作用を引き起こしたりするなどの欠点があった。また、注射による投与では吸収は速であるが医師等の専門家が必要であった。

近年このような副作用や欠点を改善するために経皮投与方法による外用製剤が開発されてきている。

(発明が解決しようとする課題)

従来技術の問題点

しかしそのような外用製剤においても、未だ充分な経皮吸収性が得られない場合が多く、満足できる状態とは言いがたい。

すなわち皮膚の表面は皮膚角質層と呼ばれ、本来、体外からの異物の侵入を防護するバリアーとして

の生理的機能を有するものであるため、ただ単に従来外用製剤に常用されてきた基剤中に薬効成分を配合しただけでは、充分な経皮吸収性が得られない。

これを改良するために近年、各種の経皮吸収促進剤が提案されている。例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、メチルデシルスルホキシド等が公知であるが、これらのものは経皮吸収促進効果、安全性、使用感の点で充分なものとは言いがたい。

発明の目的

従って、本発明の目的は、前記した従来技術の問題点を排除し、サイコサボニンb₁、サイコサボニンb₂の経皮吸収促進効果に優れ、かつ安全性及び使用感の点でも満足できる皮膚外用剤を提供することにある。

(課題を解決するための手段)

すなわち本発明はサイコサボニンb₁および/またはサイコサボニンb₂と、(A) アニオン性界面活性剤の一種または二種以上と、アニオン性

- 7 -

- 8 -

界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤の一種もしくは二種以上、(B) アニオン性界面活性剤の一種または二種以上と、分子内に窒素原子を有さない非イオン性界面活性剤の一種もしくは二種以上、(C) 両性界面活性剤及び半極性界面活性剤の一種または二種以上と、分子内に窒素原子を有する非イオン性界面活性剤の一種または二種以上、(D) 分子内に窒素原子を有する、非イオン性界面活性剤、両性界面活性剤、半極性界面活性剤及びカチオン性界面活性剤からなる群から選ばれる一種または二種以上と、分子内に窒素原子を有さない非イオン性界面活性剤の一種または二種以上、(E) アミンオキシドとを含有することを特徴とする皮膚外用剤である。

以下、本発明の構成について詳述する。

請求項1記載の発明で使用されるアニオン性界面活性剤としては、カルボン酸基、スルホン酸基、硫酸エステル基、リン酸エステル基を分子内に一種または二種以上有するアニオン性界面活性剤が挙げられる。カルボン酸基を有するものとして

は脂肪酸セッケン、エーテルカルボン酸及びその塩、アミル酸と脂肪酸の縮合物等のカルボン酸塩等を、または、スルホン酸塩を有するものとしては、アルキルスルホン酸塩、スルホコハク酸、エステルスルホン酸塩、アルキルアリル及びアルキルナフタレンスルホン酸塩、N-アシルスルホン酸塩、ホルマリン縮合系スルホン酸塩等を、硫酸エステル基を有するものとしては、硫酸化油、エステル硫酸塩、アルキル硫酸塩、エーテル硫酸塩、アルキルアリルエーテル硫酸塩、アミド硫酸塩等を、リン酸エステル基を有するものとしては、アルキルリン酸塩、アミドリン酸塩、エーテルリン酸塩、アルキルアリルエーテルリン酸塩等を挙げることができる。これらの中から一種または二種以上が任意に選択される。

一方、アニオン性界面活性剤以外で窒素原子を分子内に有する界面活性剤としては、窒素原子を分子内に有する非イオン性界面活性剤、両性界面活性剤、半極性界面活性剤、カチオン性界面活性剤等を挙げることができる。

- 9 -

-99-

- 10 -

窒素原子を分子内に有する非イオン性界面活性剤としては、脂肪酸アルカノールアミド、ポリオキシエチレン脂肪酸アミド、アルカノールアミンのエステル、ポリオキシエチレンアルキルアミン等を挙げることができる。

窒素原子を分子内に有する両性界面活性剤としては、N,N-ジメチル-N-ラウリル-N-カルボキシメチルアンモニウムベタイン、N,N-ジメチル-N-オレイル-N-カルボキシメチルアンモニウムベタイン等のカルボキシベタイン；2-ラウリル-N-カルボキシエチル-N-ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタイン、2-ラウリル-N-カルボキシメチル-N-ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタイン等のイミダゾリン誘導体；N-ヤシアルキル-β-アミノブロビオン酸ソーダ塩、N-ヤシアルキル-β-イミノジブロビオン酸-ジ-ソーダ塩等のアミノカルボン酸塩；スルホベタイン；アミノベタイン等を挙げることができる。

窒素原子を分子内に有する半極性界面活性剤とし

ては、ラウリルジメチルアミノオキサイド、ステアリルジメチルアミノオキサイド、ビル（2-ヒドロキシエチル）ラウリルアミノオキサイド等のアミノオキサイド等を挙げることができる。

窒素原子を分子内に有するカチオン性界面活性剤としては、脂肪酸アミン塩、アルキル四級アンモニウム塩、芳香族四級アンモニウム塩、ビリジニウム塩、イミダゾリウム塩等を挙げることができる。これらの中から一種または二種以上を任意に選択して使用することができる。

上記アニオン性界面活性剤とアニオン性界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤との割合は、分子比で好ましくは20:1ないしは1:20、更に好ましくは10:1ないしは1:10である。

請求項2記載の発明で使用されるアニオン性界面活性剤としては前記した通りである。

一方、請求項2記載の発明で使用される分子内に窒素原子を有さない非イオン性界面活性剤としては、例えば、ソルビタンモノオレエート、ソルビ

- 11 -

- 12 -

タンモノイソステアレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノバルミテート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンセスキオレエート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンセスキオレエート、ソルビタントリオレエート、ベンタ-2-エチルヘキシン酸ジグリセロールソルビタン、テトラ-2-エチルヘキシル酸ジグリセロールソルビタン等のソルビタン脂肪酸エステル類、モノ綿油脂肪酸グリセリン、モノエルカ酸グリセリン、セスキオlein酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリンリノ酸等のグリセリンポリグリセリン脂肪酸類、モノステアリン酸プロビレングリコール等のプロビレングリコール脂肪酸エステル類、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリンアルキルエーテル等の親油性非イオン界面活性剤、ポリオキシエチレン（以下、POEという）ソルビタンモノオレート、ソルビタンモノステアレート、POEソルビタンモノオレート、POEソルビタンテトラオレエート等のPOEソルビタン脂肪酸エステル類、POEソルビ

ットモノラウレート、POEソルビットモノオレート、POEソルビットベンタオレエート、POEソルビットモノステアレート等のPOEソルビット脂肪酸エステル類、POEグリセリンモノステアレート、POEグリセリンモノイソステアレート、POEグリセリン脂肪酸エステル類、POEモノジオレエート、POEジステアレート、POEモノジオレエート、ジステアリン酸エチレングリコール等のPOE脂肪酸エステル類、POEラウリルエーテル、POEオレイルエーテル、POEステアリルエーテル、POEベヘニルエーテル、POE2-オクチルドデシルエーテル、POEコレスタノールエーテル等のPOEアルキルエーテル類、POEオクチルフェニルエーテル、POEノニルフェニルエーテル、POEジノニルフェニルエーテル等のPOEアルキルフェニルエーテル類、ブルロニック等のブルロニック型類、POE・POPセチルエーテル、POE・POP2-デシルテトラデシルエーテル、POE・POPモノブチルエーテル、POE・POP水添ラノリン、POE・POPグリセ

- 13 -

-100-

- 14 -

リンエーテル等のPOE・POPアルキルエーテル類、ジグリセリンモノオレート、ヘキサグリセリンステアレート、デカグリセリンモノラウレート等のグリセロールまたはポリグリセロールの脂肪酸エステル、テトロニック等のテトラPOE・テトラPOPエチレンジアミン縮合物類、POEヒマシ油、POE硬化ヒマシ油、POE硬化ヒマシ油モノイソステアレート、POE硬化ヒマシ油トリイソステアレート、POE硬化ヒマシ油マレイン酸等のPOEヒマシ油硬化ヒマシ油誘導体、POEソルビットミツロウ等のPOEミツロウ・ラノリン誘導体、POEプロピレン・グリコール脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、POEノニルフェニルホルムアルデヒド縮合物糖の親水性非イオン界面活性剤が挙げられる。

上記アニオン性界面活性剤と分子内に窒素原子を有さない非イオン性界面活性剤との割合は、分子比で好ましくは20:1ないしは1:20、更に好ましくは10:1ないしは1:10である。

請求項3記載の発明で使用される両性界面活性

剤としては、N-ジメチル-N-ラウリル-N-カルボキシメチルアンモニウムベタイン、N-N-ジメチル-N-オレイル-N-カルボキシメチルアンモニウムベタイン等のカルボキシベタイン、2-ラウリル-N-カルボキシエチル-2-ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタイン、2-ラウリル-N-カルボキシルメチル-N-ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタイン等のイミダゾリン誘導体、N-ヤシアルキル-β-アミノブロピオン酸ソーダ塩、N-ヤシアルキル-β-イミノジブロピオン酸-ジ-ソーダ塩等のアミノカルボン酸塩、スルホベタイン、アミノベタイン等が挙げられる。前記半極性界面活性剤は、ラウリルジメチルアミノキサイド、ステアリルジメチルアミノキサイド、ビス-(2-ヒドロキシエチル)ラウリルアミノキサイド等のアミノキサイド等を挙げることができる。

本発明においては、上記両性界面活性剤及び上記半極性界面活性剤からなる群から選ばれる一種または二種以上が任意に使用される。

- 15 -

一方、窒素原子を分子内に有する非イオン性界面活性剤としては、脂肪酸アルカノールアミド、ポリオキシエチレン脂肪酸アミド、アルカノールアミンのエステル、ポリオキシエチレンアルキルアミン等を挙げることができ、これらの中から一種または二種以上任意に選択される。

上記両性界面活性剤及び半極性界面活性剤と分子内に窒素原子を有する非イオン性界面活性剤との割合は、好ましくは分子比で20:1ないし1:20、更に好ましくは10:1ないしは1:10である。

請求項4記載の発明では、前記した分子内に窒素原子を有する非イオン性界面活性剤、両性界面活性剤、半極性界面活性剤及び/またはカチオン性界面活性剤と、前記した分子内に窒素原子を有さない非イオン性界面活性剤とを組み合わせて用いる。

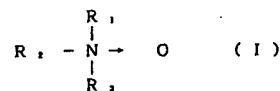
上記分子内に窒素原子を有する非イオン性界面活性剤、両性界面活性剤、半極性界面活性剤及びカチオン性界面活性剤からなる群から選ばれる一種または二種以上と、分子内に窒素原子を有さない

- 16 -

非イオン性界面活性剤の一種または二種以上の割合は、好ましくは分子比で20:1ないし1:20、好ましくは10:1ないし1:10である。

請求項5記載の発明で使用されるアミノキシドとしては、次のものが挙げられる。

(I) 一般的(I)で表されるアミノキシド



(式中R₁、R₂及びR₃は炭素原子数1から24の直鎖または分岐のアルキル基あるいはアルケニル基を表し、R₁、R₂、R₃のうち少なくとも1個は炭素原子数8以上の直鎖または分岐のアルキル基あるいはアルケニル基を表す。)

一般式(I)で表されるアミノキシドの具体例としては、ジメチルラウリルアミノキシド、ジメチルミリストルアミノキシド、ジメチルセチルアミノキシド、ジメチルステアリルアミノキシド、ジメチルオレイルアミノキシド、ジメチルベヘニルアミノキシド、メチルジラウリル

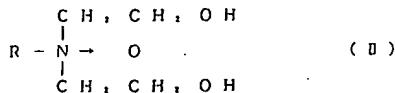
- 17 -

-101-

- 18 -

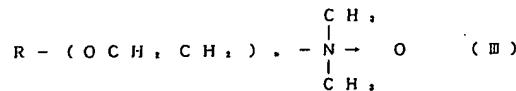
アミンオキシドなどが挙げられる。

(2) 一般式 (II) で表されるジヒドロキシエチルアルキルアミンオキシド



(式中 R は炭素原子数 8 から 24 の直鎖または分岐のアルキル基あるいはアルケニル基を表す)

(3) 一般式 (III) で表されるジメチルアルキルボリオキシエチレンアミンオキシド



(式中 R は炭素原子数 8 から 24 の直鎖または分岐のアルキル基あるいはアルケニル基を表し、n は 1 から 5 の整数を表す)

上記アミンオキシドのうちの一種または二種以上が用いられる。

- 19 -

量中、0.001 ~ 10重量%、より好ましくは0.01 ~ 5重量%であり、サイコサボニンb₁、サイコサボニンb₂は0.001 ~ 10重量%、より好ましくは0.01 ~ 5重量%である。

また、アニオン性界面活性剤と、分子内に窒素原子を有さない非イオン性界面活性剤との割合は前述した割合、すなわち分子比で20:1ないしは1:20、好ましくは10:1ないしは1:10の割合が、そのまま適用される。

また、請求項3記載の発明において、両性界面活性剤及び半極性界面活性剤と分子内に窒素原子を有する非イオン性界面活性剤との割合は皮膚外用剤全量中、0.001 ~ 10重量%、より好ましくは0.01 ~ 5重量%であり、サイコサボニンb₁、サイコサボニンb₂は、0.001 ~ 10重量%、より好ましくは0.01 ~ 5重量%である。また、両性界面活性剤及び半極性界面活性剤と分子内に窒素原子を有する非イオン性界面活性剤との割合は前述した割合、すなわち分子比で20:1ないしは1:20、好ましくは10:1ないしは1:10の割合が、

本発明の皮膚外用剤は、使用感触や適用のしやすさ等を勘案して、一般的には構成成分を適當な皮膚外用製剤中、例えばクリーム製剤、軟膏製剤、ゲル製剤、ローション製剤、乳剤、粘着テープ等の基剤中に混合して用いられる。

請求項1記載の発明において、アニオン性界面活性剤及びアニオン性界面活性剤以外で分子中に窒素原子を有する界面活性剤の合計配合量は皮膚外用剤全量中、0.001 ~ 10重量%、より好ましくは0.01 ~ 5重量%であり、サイコサボニンb₁、サイコサボニンb₂は、0.001 ~ 10重量%、より好ましくは0.01 ~ 5重量%である。また、アニオン性界面活性剤と、アニオン性界面活性剤以外で分子内に窒素原子を有する界面活性剤との割合は前述した割合、すなわち分子比で20:1ないしは1:20、好ましくは10:1ないしは1:10の割合が、そのまま適用される。

一方、請求項2記載の発明において、アニオン性界面活性剤及び分子内に窒素原子を有さない非イオン性界面活性剤の合計配合量は皮膚外用剤全量

- 20 -

そのまま適用される。

更に、請求項4記載の発明において、分子内に窒素原子を有する非イオン性界面活性剤、両性界面活性剤、半極性界面活性剤及びカチオン性界面活性剤からなる群から選ばれる一種または二種以上と、分子内に窒素原子を有さない非イオン性界面活性剤の一種または二種以上の合計配合量は皮膚外用剤全量中0.001 ~ 10重量%、より好ましくは0.01 ~ 5重量%であり、サイコサボニンb₁、サイコサボニンb₂は0.001 ~ 10重量%、より好ましくは0.01 ~ 5重量%である。また、分子内に窒素原子を有する非イオン性界面活性剤、両性界面活性剤、半極性界面活性剤及びカチオン性界面活性剤からなる群から選ばれる一種または二種以上と、分子内に窒素原子を有さない非イオン性界面活性剤の一種または二種以上の割合は前述した割合、すなわち分子比で20:1ないしは1:20、好ましくは10:1ないしは1:10の割合が、そのまま適用される。

更に、請求項5記載の発明において、アミンオ

- 21 -

-102-

- 22 -

キシドの配合量は皮膚外用剤全量中、0.0001~10重量%、より好ましくは0.01~5重量%である。サイコサボニンb₁、サイコサボニンb₂の配合量は0.001~10重量%であり、より好ましくは0.01~5重量%である。

本発明の皮膚外用剤には、上記の必須構成成分の他に一般的に医薬品、医薬部外品、化粧料等の配合される成分を配合することができる。それらの成分としては多価アルコール、油分、ワックス、酸、アルカリ、カチオン界面活性剤、ノニオン界面活性剤、アニオン界面活性剤、両性界面活性剤、粉末、顔料、染料、防腐防ばい剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、キレート剤、水溶性高分子、モンモリロナイト、アルコール、溶媒、香料等が挙げられる。

更に具体的に言えば、グリセリン、プロピレングリコール等の多価アルコール、流動パラフィン、スクワラン、高級脂肪酸、高級アルコール等の油分、クエン酸、乳酸などの有機酸類、苛性ソーダ、トリエタノールアミン等のアルカリ類、高級

アルキル硫酸エステル塩、高級アルキルエーテル硫酸エステル塩、高級脂肪酸アミドスルホン酸塩、高級アルキルスルホカク酸塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、アシルグルタミン酸塩、高級アルキルリン酸塩等のアニオン等のアニオン性界面活性剤、高級アルキル四級アンモニウム塩、脂肪族アミン塩、アルキルビリジニウム塩等のカチオン性界面活性剤、カルボキシベタイン、スルホベタイン、イミダゾリン誘導体等の両性界面活性剤、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸アミド、ソルビタン脂肪酸エステル、脂肪酸アルカノールアミド、ポリグリセリン脂肪酸エステル等を挙げることができる。

〔発明の効果〕

本発明の皮膚外用剤はサイコサボニンb₁、サイコサボニンb₂の経皮吸収促進効果に優れ、かつ安全性、使用感觸にも優れ、創傷治癒の遅延や、肌荒れ、日光照射による光障害や加齢に伴う皮膚のしわ、たるみ、あるいはつやの消失等を防いで、皮膚の老化を防止する効果に優れた皮膚外用剤

- 2 3 -

である。

〔実施例〕

以下、実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものでない。

以下の例において「%」は特にことわらない限り「重量%」を表す。

- 2 4 -

薬剤透過性試験

被験物質による薬剤の経皮吸収促進効果を評価するため、ヘアレスマウスの摘出皮膚を用いた、*in vitro*拡散セルによる薬剤透過性試験を行った。拡散セル装置は拡散面積2cm²の垂直膜型二室セルを用いた。10~15週齢の雄性ヘアレスマウスの背部の皮膚全層を摘出し、拡散セルに装着した。薬物試料側セル室に実施例1-1~1-8の薬物試料を2ml、レセプター側セル室にリン酸緩衝生理食塩水(pH7.2)を2ml入れ、両相を穏やかに攪拌しながらセル全体を恒温槽中で32℃に保った。24時間後にレセプター液をサンプリングし、高速液体クロマトグラフィーによりレセプター側に透過してきた薬剤量を定量した。結果は薬剤透過率(%)として表した。上記の結果を表-1、表-2に示す。

- 2 5 -

-103-

- 2 6 -

試料

次の組成からなる薬物試料を調製した。

| | 重量% |
|--------------|-----------|
| (1) サイコサボニンb | 1.0 |
| (2) 被験物質 | 0.1 ~ 0.7 |
| (3) エタノール | 20.0 |
| (4) 精製水 | 残余 |

〔製法〕

(1) (2) を (3) に溶解した後、(4) を添加、混合し試料とした。

被験物質として表-1、表-2に記載する以下のものについて試験を行った。

表-1

| | 被験物質 | 薬剤透過率(%) | 効果 |
|------------|--|----------|----|
| 実施例 I-1 | デシル硫酸ナトリウム 0.2% デシルアミノ酢酸ベタイン 0.5% | 41% | ◎ |
| 実施例 I-2 | ラウリルイミダゾリウムベタイン 0.1% ラウリルジエタノールアミド 0.5% | 26% | ◎ |
| 実施例 I-3 | ステアリルジメチルアミノキシド 0.5% | 33% | ◎ |
| 実施例 I-4 | ジメチルステアリルアミノキシド 0.1% | 44% | ◎ |
| 実施例 I-5 | ジメチルペヘニルアミノキシド 0.1% | 28% | ◎ |
| 実施例 I-6 | ジヒドロキシエチルステアリルアミノキシド 0.1% | 30% | ◎ |
| 実施例 I-7 | ジメチルラウリルアミノキシド 0.1% | 9% | ○ |

- 27 -

- 28 -

表-2

| | 被験物質 | 薬剤透過率(%) | 効果 |
|------------|----------------------|----------|----|
| 実施例 I-8 | ジメチルミリスチルアミノキシド 0.1% | 12% | ○ |
| 比較例 I-1 | — | 1% | — |

表中、被験物質及び薬剤の欄の数値(%)は水溶液中の濃度を示す。

表-1、表-2の結果から明らかのように、本発明に係る実施例I-1～I-8の被験物質(経皮吸収促進剤)は薬剤の皮膚透過促進効果に著しく優れたものであることがわかる。

薬剤経皮吸収試験

一群3匹のヘアレスマウス背部皮膚に、鳥居パックテスト用紺創膏(径 1.6cm)に、以下に示す実施例2～4、比較例2～3各100μlを貼付した。紺創膏の上にスポンジを置き、更にゴムの薄膜で被覆し、紺創膏を密着するようにした。塗布後、直ちにプラスチック製の密封容器中に入れ、空気を送り、呼気排泄される炭酸ガスをモノエタノールアミンの50%メタノール溶液に吸収させた。

塗布後、24及び48時間で塗布部の紺創膏を除去し、紺創膏中の活性を測定した。次いで、塗布部をセロハンテープで8回ストリッピングを行い、セロテープに接着した角層中の活性を測定した。その後、動物は屠殺し塗布部の皮膚を剥離し、皮膚中の活性を測定した。残った全身は0.5N水酸化ナトリウム水溶液30gを加えて、ブレンダーにてホモジネートとし、この一定量を採取し、活性を測定した。また、所要時間までに排泄された糞、及び尿は回収し、活性を測定した。

- 29 -

- 30 -

ここでは、呼気排泄量、糞、尿排泄量及び体内貯留量の和をもって体内経皮吸収量とした。

上記の試験結果を表-3に示す。

実施例 2

| | |
|--------------------|-------|
| (1) サイコサボニン b | 1.0 % |
| (2) ドデシル硫酸ナトリウム | 0.2 |
| (3) ドデシルジメチルアミノキシド | 0.7 |
| (4) 精製水 | 残余 |

〔製法〕

(2)、(3)を(4)に溶解した後、(1)を添加し、よく搅拌溶解し試料とした。

実施例 3

| | |
|--------------------|-------|
| (1) サイコサボニン b | 1.0 % |
| (2) ヤシ脂肪酸ジエタノールアミド | 0.8 |
| (3) ドデシルジメチルアミノキシド | 0.5 |
| (4) 精製水 | 残余 |

〔製法〕

(2)、(3)を(4)に溶解した後、(1)をよく搅拌溶解して試料とした。

- 3 1 -

実施例 4

| | |
|-------------------|-------|
| (1) サイコサボニン b | 1.0 % |
| (2) N-ラウロイル- | 1.2 |
| グルタミン酸ナトリウム | |
| (3) ポリオキシエチレン | 1.6 |
| (15モル付加)ステアリルエーテル | |
| (4) 精製水 | 残余 |

〔製法〕
(2)、(3)を(4)に溶解した後、(1)を添加し、よく搅拌溶解し試料とした。

比較例 2

| | |
|---------------|-------|
| (1) サイコサボニン b | 1.0 % |
| (2) 精製水 | 残余 |

〔製法〕

実施例 2 に準ずる。

比較例 3

| | |
|---------------|-------|
| (1) サイコサボニン b | 1.0 % |
| (2) 尿素 | 5.0 |
| (3) 精製水 | 残余 |

- 3 2 -

〔製法〕

実施例 2 に準ずる。

表-3

| | 体内経皮吸収量 |
|-------|---------|
| 実施例 2 | 27.2 % |
| 実施例 3 | 25.3 |
| 実施例 4 | 20.2 |
| 比較例 2 | 5.1 |
| 比較例 3 | 4.9 |

(48時間後)

実施例 5 : クリーム

| | |
|---------------------------|--------|
| (1) サイコサボニン b | 0.025% |
| (2) プロピレングリコール | 8.0 |
| (3) グリセリン | 5.0 |
| (4) 流動パラフィン | 1.0 |
| (5) アジピン酸ジイソプロピル | 3.0 |
| (6) ラウリン酸ジエタノールアミド | 0.6 |
| (7) N, N-ジメチル-N- | 0.3 |
| ラウリル-N-カルボキシメチルアンモニウムベタイン | |

| | |
|--------------------|-----|
| (8) グリセリンモノ脂肪酸エステル | 1.5 |
| (9) 防腐剤 | 適量 |
| (10) 粘土鉱物(ベントナイト) | 6.0 |
| (11) 精製水 | 残余 |

〔製法〕

(5)に(1)、(4)、(8)、(9)を添加、加温し、溶解混合する。これを組成物(A)とする。
(11)の一部に(6)、(7)を加え溶解し、更に(2)、(3)を添加混合する。これを組成物(B)とする。
組成物(B)を搅拌しながら、組成物(A)を徐々に添加し、予備乳化した後、ホモミキサーで乳化する。

これを、あらかじめ仰の残部に(10)を添加分散しておいたものに搅拌しながら加え、冷却しクリームを得た。

実施例 6 : ゲル

| | |
|------------------|-------|
| (1) サイコサボニン b | 1.0 % |
| (2) エチルアルコール | 50.0 |
| (3) カルボキシビニルポリマー | 1.2 |
| (4) ポリオキシエチレン | 1.5 |

- 3 3 -

—105—

- 3 4 -

(以下、P.O.E. という : 40モル)

硬化ヒマシ油

| | |
|---------------------|------|
| (5) ドデシル硫酸ナトリウム | 0.5 |
| (6) ドデシルリン酸ナトリウム | 0.6 |
| (7) ソジウムラウリルイソチオネート | 0.2 |
| (8) ドデシルジメチルアミンオキシド | 1.14 |
| (9) ラウリン酸ジエタノールアミド | 0.2 |
| (10) ジイソプロバノールアミン | 0.35 |
| (11) 精製水 | 残余 |

(製法)

(5)、(6)、(7)、(8)、(9)を(10)に溶解した後、(3)をよく分散する。これを(2)に(1)、(4)を添加溶解したものに加え、よく混合する。更に、この混合物に(10)を添加し、よく攪拌混合しゲルを得た。

実施例 7 : ゲル

| | |
|------------------|-------|
| (1) サイコサボニン b | 1.0 % |
| (2) エチルアルコール | 50.0 |
| (3) カルボキシビニルポリマー | 1.2 |
| (4) ポリオキシエチレン | 1.5 |

(以下、P.O.E. という)

硬化ヒマシ油

| | |
|--|------|
| (5) ラウリルジメチルアミンオキシド | 0.6 |
| (6) P.O.E. (15モル) オレイルアミン | 0.8 |
| (7) N,N-ジメチル-N-ラウリル- -N-スルフォメチルアンモニウム ベタイン | 1.0 |
| (8) ラウリン酸ジエタノールアミド | 0.35 |
| (9) ジイソプロバノールアミン | 0.35 |
| (10) 精製水 | 残余 |

(製法)

(5)、(6)、(7)、(8)を(10)に溶解した後、(3)をよく分散する。これを、(2)に(1)、(4)を添加溶解したものに加え、よく混合する。更に、この混合物に(9)を添加し、よく攪拌混合したゲルを得た。

実施例 8 : クリーム

| | |
|------------------|--------|
| (1) サイコサボニン b | 0.025% |
| (2) プロビレングリコール | 8.0 |
| (3) グリセリン | 5.0 |
| (4) 流動パラフィン | 1.0 |
| (5) アジピン酸ジイソプロピル | 3.0 |

- 3 5 -

- 3 6 -

| | |
|--------------------|-----|
| (6) ミリスチル硫酸ナトリウム | 2.5 |
| (7) ソルビタンモノオレエート | 1.0 |
| (8) グリセリンモノ脂肪酸エステル | 1.5 |
| (9) 防腐剤 | 適量 |
| (10) 粘土鉱物(ベントナイト) | 6.0 |
| (11) 精製水 | 残余 |

(製法)

(5)に(1)、(4)、(8)、(9)を添加、加温し、溶解混合する。これを組成物(A)とする。組成物(A)の一部に(6)、(7)を加え溶解し、更に(2)、(3)を添加混合する。これを組成物(B)とする。組成物(B)を攪拌しながら、組成物(A)を徐々に添加し、予備乳化した後、ホモミキサーで乳化する。

これを、あらかじめ(10)の残部に(10)を添加分散しておいたものに攪拌しながら加え、冷却しクリームを得た。

実施例 9 : ゲル

| | |
|------------------|-------|
| (1) サイコサボニン b | 1.0 % |
| (2) エチルアルコール | 50.0 |
| (3) カルボキシビニルポリマー | 1.2 |

| | |
|-----------------------|-----|
| (4) ポリオキシエチレン(40モル付加) | 1.5 |
| 硬化ヒマシ油 | |

| | |
|-----------------------|-----|
| (5) ドデシル硫酸ナトリウム | 0.7 |
| (6) モノラウリルリン酸ナトリウム | 0.6 |
| (7) ソジウムラウリルイソチオネート | 0.7 |
| (8) POE ソルビタンモノステアレート | 2.3 |
| (9) ショ糖脂肪酸エステル | 1.5 |

| | |
|-------------------|------|
| (10) ジイソプロバノールアミン | 0.35 |
| (11) 精製水 | 残余 |
| 【製法】 | |

(5)、(6)、(7)、(8)、(9)を(10)に溶解した後、(3)をよく分散する。これを、(2)に(1)、(4)を添加溶解したものに加え、よく混合する。更に、この混合物に(10)を添加し、よく攪拌混合しゲルを得た。

実施例 10 : クリーム

| | |
|----------------|--------|
| (1) サイコサボニン b | 0.025% |
| (2) サイコサボニン b | 0.025 |
| (3) プロビレングリコール | 8.0 |
| (4) グリセリン | 5.0 |
| (5) 流動パラフィン | 1.0 |

- 3 7 -

—106—

- 3 8 -

| | |
|--------------------|-----|
| (6) アジピン酸ジイソプロピル | 3.0 |
| (7) 脂肪酸アルカノールアミド | 1.8 |
| (8) ソルビタンモノオレエート | 1.0 |
| (9) グリセリンモノ脂肪酸エステル | 1.5 |
| (10) 防腐剤 | 適量 |
| (11) 粘土鉱物(ペントナイト) | 6.0 |
| (12) 精製水 | 残余 |

〔製法〕

(6) に (1)、(2)、(5)、(9)、(10)を添加、加温し、溶解混合する。これを組成物(A)とする。 (10)の一部に (7)、(8)を加え溶解し、更に(3)、(4)を添加混合する。これを組成物(B)とする。組成物(B)を搅拌しながら、組成物(A)を徐々に添加し、予備乳化した後、ホモミキサーで乳化する。これを、あらかじめ(10)の残部に(10)を添加分散しておいたものに搅拌しながら加え、冷却しクリームを得た。

実施例 11 : ゲル

| | |
|---------------|-------|
| (1) サイコサボニン b | 1.0 % |
| (2) サイコサボニン b | 1.0 |

| | |
|----------------------------------|------|
| (3) エチルセルコール | 50.0 |
| (4) カルボキシビニルポリマー | 1.2 |
| (5) ポリオキシエチレン (40モル付加) 硬化ヒマシ油 | 1.5 |
| (6) ラウリン酸ジエタノールアミド | 1.5 |
| (7) ラウリルジメチルアミンオキシド | 1.0 |
| (8) ラウリルベタイン | 0.5 |
| (9) POE ソルビタンモノステアレート | 1.14 |
| (10) ショ糖脂肪酸エステル | 0.2 |
| (11) ジイソプロバノールアミン | 0.35 |
| (12) 精製水 | 残余 |

〔製法〕

(6)、(7)、(8)、(9)、(10)を(10)に溶解した後、(4)をよく分散する。これを、(3)に(1)、(2)、(5)を添加溶解したものに加え、よく混合する。更に、この混合物に(10)を添加し、よく搅拌混合しゲルを得た。

特許出願人

株式会社 資生堂